

Artigo de Revisão / Review Article

Doença Trofoblástica Gestacional

Gestational Trophoblastic Disease

Vasco Marques¹, Teresa Margarida Cunha²

¹ Interno do Internato Complementar de Radiologia

² Assistente Graduada de Radiologia

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Serviço de Radiologia

Director: Dr. José Venâncio

Resumo

A Doença Trofoblástica Gestacional (DTG) resulta sempre de uma fertilização anormal e, apesar de este tumor representar menos de 1% das neoplasias ginecológicas, é importante conhecer a sua história natural e abordagem, não só porque podem colocar em risco a vida das mulheres em idade fértil, mas também pela sua alta taxa de cura se tratados atempadamente.

Os exames radiológicos podem sugerir o diagnóstico numa fase precoce e têm um papel na avaliação da doença metastática. A ecografia é habitualmente o exame de primeira linha, mas a ressonância magnética também tem um papel na detecção da DTG e na avaliação da sua extensão.

Palavras-chave

Doença Trofoblástica gestacional (DTG); Mola Hidatiforme (MH); Mola Invasiva (MI); Coriocarcinoma; Tumor do Leito Placentário (TLP).

Abstract

Gestational trophoblastic disease (GTD) always derives from an abnormal fertilization and, though these tumors represent less than 1% of gynecologic neoplasia, it is important to know their natural history and approach, not only because they can threaten the lives of fertile women, but also because of the high rate of cure if treated in time.

Imaging studies can suggest the diagnosis of early disease and have a role on the evaluation of metastatic disease. Ultrasound is usually the initial examination of choice, but magnetic resonance also has a role in the detection of GTD and the evaluation of its extent.

Key-words

Gestational Trophoblastic Disease (GTD); Hydatidiform Mole (HM); Invasive Mole (IM); Choriocarcinoma; Placental Site Trophoblastic Tissue (PSTT).

Introdução

A DTG pode definir-se como um grupo de estados gestacionais e neoplásicos que derivam do trofoblasto. É habitualmente subdividida, de acordo com o International Classifications of Diseases (ICD), em gestações molares – mola hidatiforme completa (MHC), mola hidatiforme parcial (MHP) e mola invasiva (MI) – e tumores trofoblásticos – coriocarcinoma e tumor do leito placentário (Quadro I).

Quadro I – Classificação da DTG.

Mola hidatiforme completa
Mola hidatiforme parcial
Mola invasiva
Coriocarcinoma
Tumor do leito placentário

Recebido a 08/12/2010

Aceite a 03/06/2011

O trofoblasto

No normal desenvolvimento embrionário o trofoblasto começa por ser a cobertura exterior do blastocisto e vai formar o córion – a porção fetal da placenta – estabelecendo a via de nutrição entre o endométrio materno e o embrião. O trofoblasto é formado por três componentes: citotrofoblasto, sinciotrofoblasto e trofoblasto intermediário (Quadro II). Uma característica comum a todas as formas de DTG é a proliferação anormal de trofoblasto, mas diferentes componentes predominam nos diferentes tumores [1,2].

Quadro II – Componentes do trofoblasto [2].

Citotrofoblasto <ul style="list-style-type: none">- célula pluripotencial- alta actividade mitótica
Sinciotrofoblasto <ul style="list-style-type: none">- baixa actividade mitótica- síntese de β-hCG
Trofoblasto intermediário <ul style="list-style-type: none">- características dos outros 2 componentes- invasão endometrial e implantação

β -hCG

A β -hCG, produzida pelo sinciotrofoblasto, é detectada no plasma e urina 9 dias após a concepção. Os níveis atingem o pico às 9-12 semanas, de cerca de 100.000mUI/ml. Níveis acima de 200.000mUI/ml são muito sugestivos de DTG [2].

A concentração de β -hCG está directamente relacionada com o número de células trofoblásticas viáveis, que está elevado na DTG [2]. Assim, o seu doseamento é importante não só no diagnóstico mas também no seguimento da DTG (Quadro III).

Quadro III – Importância do doseamento da β -hCG.

β-hCG <ul style="list-style-type: none">- diagnóstico- seguimento
--

Aspectos radiológicos

Os aspectos radiológicos variam conforme o tipo e a agressividade da neoplasia. A ecografia é importante para excluir uma gravidez intra-uterina normal. A doença invasiva pode ser sugerida pela ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), mas principalmente por Ressonância Magnética (RM). A TC tem também um papel na avaliação da doença metastática, especialmente pulmonar e cerebral.

Mola Hidatiforme Completa (MHC)

É o tipo de DTG mais comum e, juntamente com a mola hidatiforme parcial (MHP), constitui 80% de todos os casos de DTG, com uma incidência de 1 em cada 1000-2000 gestações [1-4].

A MHC resulta da fertilização de um óvulo vazio com subsequente duplicação dos cromossomas paternos. Assim, o cariótipo é diplóide, a maioria 46XX e uma minoria 46XY. Esta anomalia cromossómica causa a perda do embrião e a proliferação de tecido trofoblástico. Na macroscopia o tecido trofoblástico aparece como um tumor multiquístico complexo (Fig. 1), não invasivo [1,3].

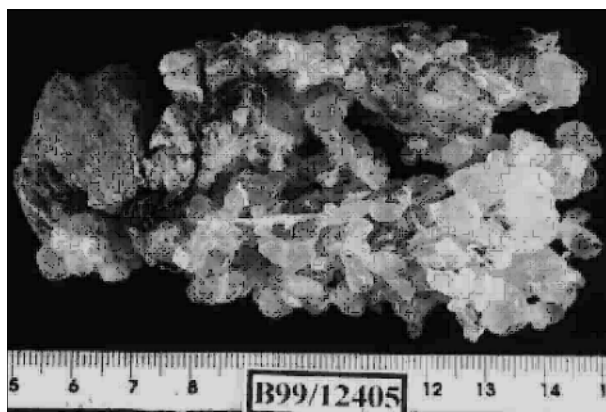


Fig. 1 – Peça de mola hidatiforme completa. O aumento edematoso das vilosidades coriônicas tem o aspecto macroscópico de vesículas cheias de líquido.

A apresentação mais comum é através de hemorragia do 1º trimestre e um útero grande para a idade gestacional. O aumento marcado dos níveis de β -hCG pode manifestar-se pela presença de quistos da teca luteínica, hiperemese gravídica ou hipertiroidismo [1-3].

A ecografia é usada essencialmente para excluir uma gravidez intra-uterina normal [1,2]. Pode revelar um tumor endometrial heterogéneo, evidenciando múltiplas áreas quísticas (Fig. 2), dando origem a um padrão radiológico de “tempestade de neve” [1-3].

A TC evidencia o aumento volumétrico uterino, heterogéneo, com focos hipodensos e as suas relações com as restantes estruturas.

Quistos da teca luteínica estão presentes em menos de 50% dos casos de MHC, mas constituem outra pista para o diagnóstico (Fig. 3) [1-3].

A RM não é usada por rotina. Em T2 o tumor revela um aumento de sinal (pelo seu componente quístico), heterogéneo. Em T1 com captação de contraste é predominantemente hipointenso (Fig. 4) [2,4-6].

O tratamento faz-se por curetagem, o que fornece o diagnóstico definitivo e é curativo na maior parte dos casos. Mas em cerca de 15% ocorre recidiva como mola invasiva ou coriocarcinoma, pelo que o seguimento se faz com medições seriadas dos níveis de β -hCG durante um ano, desaconselhando-se a gravidez neste período por retirar especificidade aos doseamentos [1,2].



Fig. 2 – Ecografia pélvica transvaginal. Revela na cavidade uterina formação heterogênea com algumas áreas quísticas.

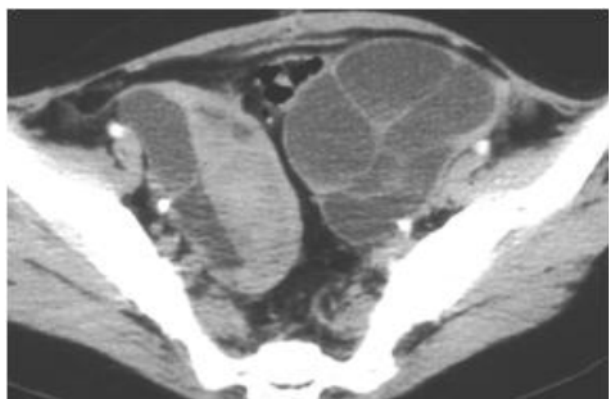


Fig. 3 – TC pélvica. Presença de quistos teca luteínicos em ambos os ovários.

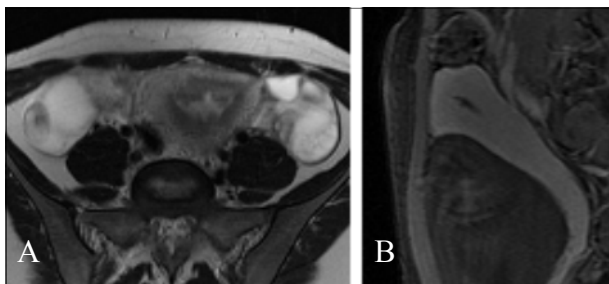


Fig. 4 – RM pélvica. T2 axial (A) e T1 sagital com gadolínio após saturação da gordura (B). Tumor com hipersinal em T2 e captando contraste à periferia em T1 após contraste, localizado à cavidade endometrial.

Mola Hidatiforme Parcial (MHP)

O cariótipo é triploide – 69XXX ou 69XXY, por fertilização de um óvulo por dois espermatozoides. As alterações coriônicas e a proliferação trofoblástica são focais e menos pronunciadas. No caso da MHP pode encontrar-se tecido embrionário ou fetal.

A apresentação pode ser idêntica à da MHC, mas, uma vez que o feto também é triploide, este apresenta múltiplas

anomalias e não sobrevive, o que leva frequentemente a abortos espontâneos [1].

Em ecografia a MHP é semelhante à MHC, mas diferenciam-se pela presença de tecido fetal [3].

O tratamento é a curetagem. Esta forma de DTG também não é invasiva e apenas recidiva em 3% dos casos [1].

O Quadro IV sistematiza as principais diferenças entre MHC e MHP.

Quadro IV – Algumas características de MHC vs. MHP [2]

	MH Completa	MH Parcial
Cariótipo	46XX ou 46XY	69XXX ou 69XXY
Feto	Ausente	Presente
Proliferação trofoblástica	Difusa, grave	Focal, moderada
Volume uterino	Grande para idade gestacional	Pequeno para idade gestacional
Quistos teca luteínicos	< 50%	Raros
Persistência de DTG	10–15%	< 3%

Mola Invasiva (MI)

Desenvolve-se em cerca de 10% dos casos de MHC tratados. Manifesta-se por perdas hemáticas vaginais e os níveis de β -hCG aparecem persistentemente elevados [1]. Apesar de não metastizarem as molas invasivas têm um comportamento local agressivo (Fig. 5) [3].

Radiologicamente a apresentação é semelhante à MHC, mas na MI verifica-se invasão miometrial e vascular, por vezes penetrando para o peritônio e paramétrios, o que pode levar a ruptura uterina e hemorragia intraperitoneal grave.

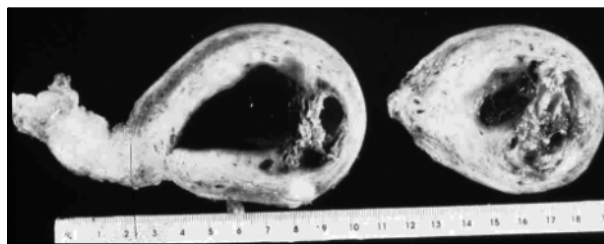


Fig. 5 – Duas secções sagitais da peça de histerectomia. Identifica-se o tumor a invadir o miométrio no fundo uterino.

Esta invasão vascular é semelhante à que normalmente ocorre quando o trofoblasto estabelece uma comunicação com a circulação materna. Pode encontrar-se tecido molar no pulmão, mas não significa que se trate de uma lesão verdadeiramente maligna, pois por vezes, em condições normais, encontram-se elementos vilosos na circulação pulmonar materna (no 3º trimestre e período peri-parto) – são apelidadas de “lesões metastáticas benignas” [1].

Uma vez mais a ecografia é usada para excluir uma gravidez intra-uterina normal (Fig. 6) e a TC, como referido anteriormente, pode evidenciar um aumento volumétrico uterino com focos hipodensos (Fig. 7).

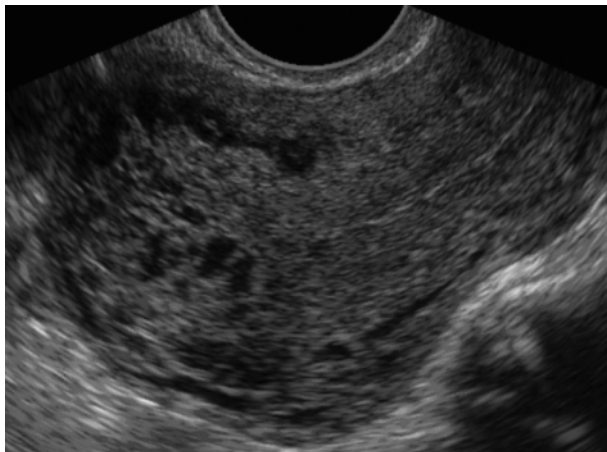


Fig. 6 – Ecografia pélvica transvaginal. Revela área grosseiramente redonda, fúndica, com múltiplos vasos de alto fluxo.

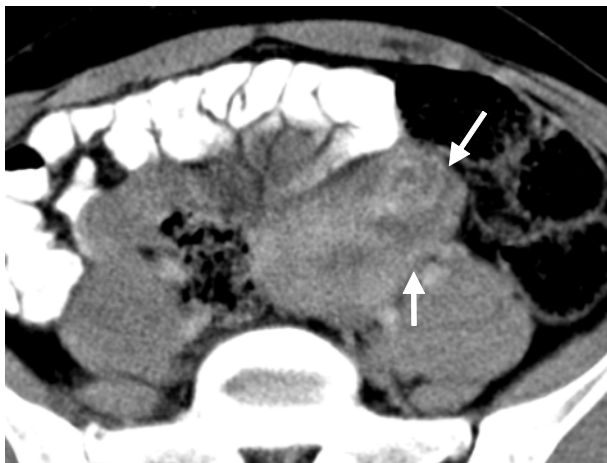


Fig. 7 – TC pélvica. Lesão nodular no corno esquerdo do útero, traduzindo a este nível invasão miometrial.

A RM mostra uma intensidade de sinal anormal no miométrio ou paramétrios (Fig. 8) [2,5].

A MI é altamente quimio-sensível, pelo que o tratamento é quimioterapia na maioria dos casos [1,2].

Coriocarcinoma

Trata-se de uma neoplasia agressiva, com elevado risco metastático (metástases pulmonares em cerca de 80% dos casos). É um tecido trofoblástico anaplástico invasivo, altamente vascular, sem vilosidades coriônicas.

Em 50% dos casos o coriocarcinoma desenvolve-se após o tratamento de uma MHC; em 25% após uma gravidez normal; em 25% após um aborto espontâneo ou gravidez ectópica [1-4].

O prognóstico costuma ser melhor para os que se desenvolvem após uma MHC, pois neste grupo a resposta à quimioterapia é boa e estas doentes fazem um seguimento cuidadoso com doseamentos de β -hCG, permitindo um diagnóstico mais precoce.

Radiologicamente pode ser semelhante à mola invasiva, mas pelo seu comportamento agressivo apresenta áreas de necrose e hemorragia (Fig. 9) [1,3,4].

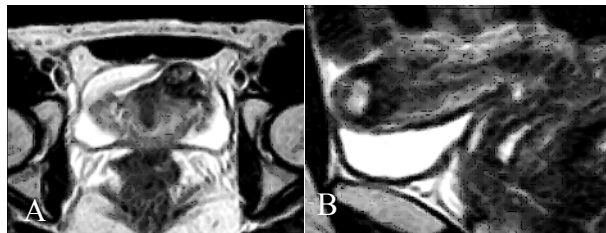


Fig. 8 – RM pélvica. T2 axial (A) e sagital (B). Lesão grosseiramente redonda no fundo uterino à esquerda da linha média, com evidência de vasos de fluxo rápido, demonstrando um aspecto hiperintenso dominante em T2.



Fig. 9 – Secção de peça de histerectomia (após quimioterapia), evidenciando útero deformado por tumor extensamente necrosado e hemorrágico, que ocupa a quase totalidade do corpo uterino.

Em RM manifesta-se por um tumor heterogêneo, que distorce a normal anatomia zonal. A extensão extrauterina é identificada como um sinal de intensidade anormal no miométrio ou paramétrios, que demonstram captação após administração de contraste. O componente sólido captante está habitualmente localizado na periferia do tumor. A vascularização intratumoral é mínima na maioria das doentes com coriocarcinoma quando comparada com a vascularização das molas invasivas (Fig. 10) [2-4].

A TC ajuda a detectar doença metastática (Fig. 11), útil para o correcto estadiamento (Quadro V) [3].

O tratamento é também a quimioterapia na maioria dos casos.

Tumor do Leito Placentário (TLP)

O tumor do leito placentário é o menos frequente dos tipos de DTG. Desenvolve-se habitualmente após uma gravidez de termo ou um aborto não molar.

É composto por células trofoblásticas intermediárias. Deste modo, os níveis de β -hCG são normais ou apenas ligeiramente aumentados (o componente de sinciotrofoblastos é pouco significativo); segrega principalmente lactogéneo placentário humano (hPL) [1,2]. O seu crescimento é lento, infiltram o miométrio (por dissociação das fibras musculares) e podem metastizar por via hematogénea ou linfática (em 10 a 15% dos casos). As

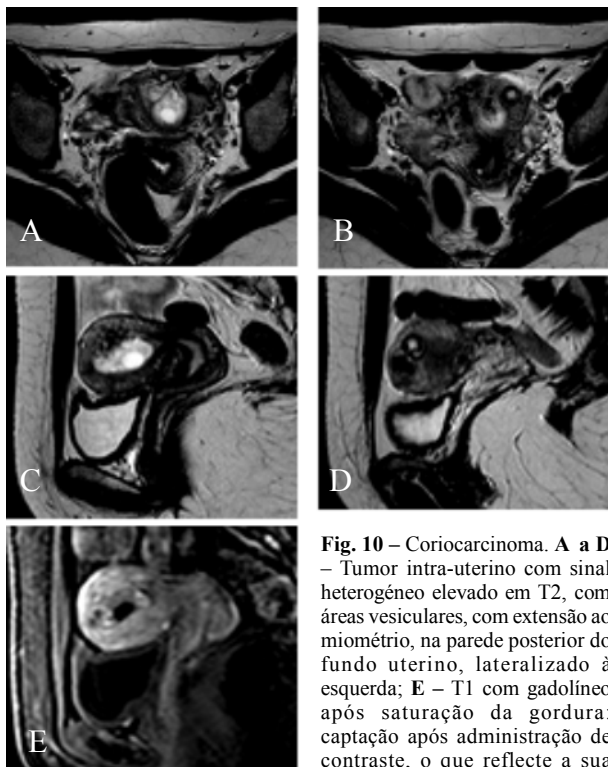


Fig. 10 – Coriocarcinoma. A a D – Tumor intra-uterino com sinal heterogêneo elevado em T2, com áreas vesiculares, com extensão ao miométrio, na parede posterior do fundo uterino, lateralizado à esquerda; E – T1 com gadolínio após saturação da gordura: captação após administração de contraste, o que reflecte a sua elevada vascularização; esta também pode ser apreciada pelos vazios de sinal nas imagens ponderadas em T2.

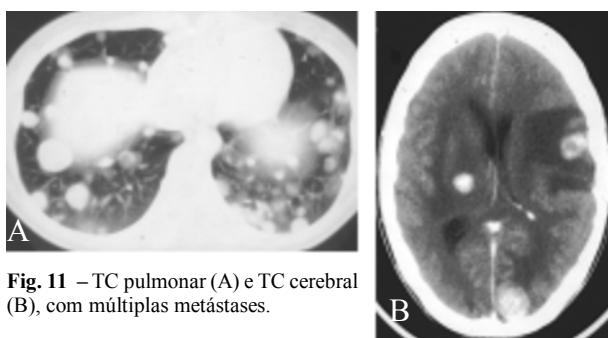


Fig. 11 – TC pulmonar (A) e TC cerebral (B), com múltiplas metástases.

Quadro V – Estadiamento da DTG recomendado pela International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) [7].

FIGO Staging for Gestational Trophoblastic Tumors (2006)	
Stage I	Tumor confined to the uterus
IA	Tumor confined to the uterus with low-risk prognostic score
IB	Tumor confined to the uterus with high-risk prognostic score
Stage II	Tumor extends outside of the uterus but is limited to the genital structures (adnexa, vagina, broad ligament)
IIA	Tumor involving genital structures with low-risk prognostic score
IIB	Tumor extends outside of the uterus but limited to genital structures with high-risk prognostic score
Stage III	Tumor extends to the lungs with or without known genital tract involvement
IIIA	Tumor extends to the lungs with or without genital tract involvement and with low-risk prognostic score
IIIB	Tumor extends to the lungs with or without genital tract involvement and with high-risk prognostic score
Stage IV	Tumor involves all other metastatic sites
IVA	Tumor involves all other metastatic sites with low-risk prognostic score
IVB	Tumor involves all other metastatic sites with high-risk prognostic score

principais variáveis prognósticas negativas são o tempo decorrido desde a última gestação e o índice mitótico.

Assim, o TLP tem um comportamento muito variável: uns comportam-se de maneira benigna, enquanto outros são altamente malignos [1].

As manifestações radiológicas variam, incluindo lesões sólidas e quísticas que habitualmente invadem a parede miometrial; por este motivo o TLP pode ter uma aparência similar à MI e ao coriocarcinoma (Fig. 12) [1].

Em RM os tumores endometriais são heterogêneos; os miometriais são habitualmente isointensos ao miométrio em T1 e isointensos a ligeiramente hiperintensos em T2. Há disrupção da zona juncional. Na maioria dos casos há espaços quísticos e estruturas vasculares (Fig. 13) [4,8-10]. O TLP é relativamente quimio-resistente, pelo que o tratamento é cirúrgico. A RM pode fornecer a localização exacta do tumor, permitindo em alguns casos efectuar uma histerotomia, preservando a fertilidade para futura gravidez [2,8-10].

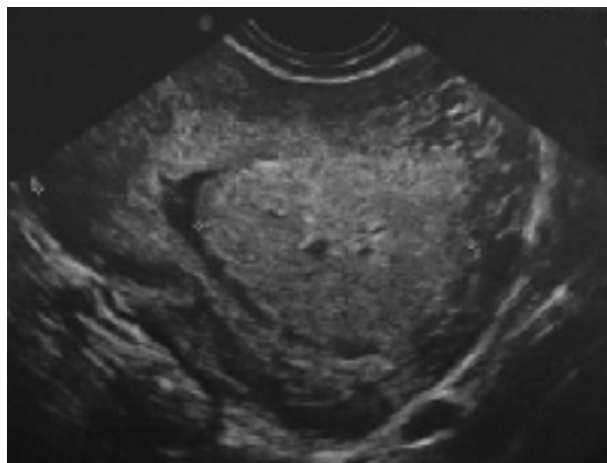


Fig. 12 – Ecografia transvaginal. Tumor fúndico submucoso isoecogénico ao miométrio.

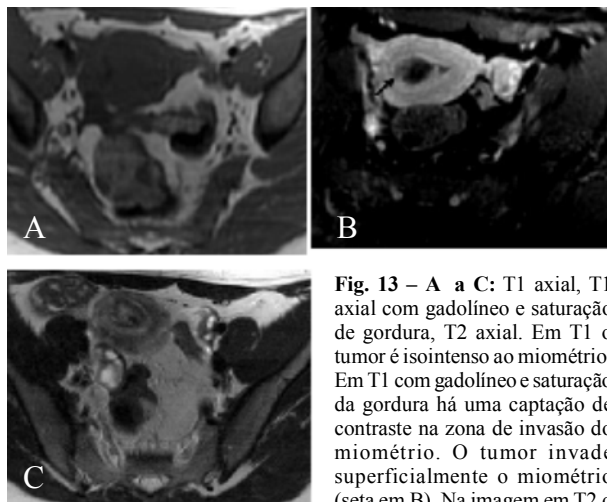


Fig. 13 – A a C: T1 axial, T1 axial com gadolínio e saturação de gordura, T2 axial. Em T1 o tumor é isointenso ao miométrio. Em T1 com gadolínio e saturação da gordura há uma captação de contraste na zona de invasão do miométrio. O tumor invade superficialmente o miométrio (seta em B). Na imagem em T2 o tumor tem uma área central de intensidade de sinal elevado em relação ao miométrio normal, rodeado por um anel hipointenso.

Conclusão

As várias patologias que compõem o grupo da DTG possuem semelhanças morfológicas e histológicas. Deste modo, um diagnóstico radiológico nem sempre é possível. Devido à disponibilidade do doseamento da β -hCG, o diagnóstico das manifestações mais graves e persistentes da DTG raramente depende dos exames radiológicos.

No entanto, os exames radiológicos podem alertar para o diagnóstico na fase inicial ou esclarecer alguns casos clínicos mais confusos [1].

Bibliografia

1. Wagner, B. J.; Woodward, P. J.; Dickey, G. E. - *From the Archives of AFIP. Gestational Trophoblastic Disease: Radiologic-Pathologic Correlation*. Radiographics, 1996, 16:131-48.
2. Berrocal, L.; Torino, J. R.; Medrano, S.; Garcia, D.; Arcalis, N.; Conejero, A. et al. - *Invasive Molar Pregnancy and MRI: What Every Radiologist Must Know*. Educational Exhibit. ECR 2010.
3. Elsayes, K. M.; Trout, A. T.; Friedkin, A. M.; Liu, P. S.; Bude, R. O.; Platt, J. F. et al. - *Imaging of the Placenta: A Multimodality Pictorial Review*. Radiographics, 2009, 29:1371-91.
4. Jung, S. E.; Byun, J. Y.; Lee, J. M.; Rha, S. E.; Kim, H.; Choi, B. G. et al. - *MR Imaging of Maternal Diseases in Pregnancy*. AJR, 2001, 177:1293-300.
5. Leyendecker, J. R.; Gorengaut, V.; Brown, J. J. - *MR Imaging of Maternal Diseases of the Abdomen and Pelvis During Pregnancy and the Immediate Postpartum Period*. Radiographics, 2004, 24:1301-16. Review.
6. Nagayama, M.; Watanabe, Y.; Okumura, A.; Amoh, Y.; Nakashita, S.; Dodo, Y. - *Fast MR imaging in obstetrics*. Radiographics, 2002, 22(3):563-82. Review.
7. AJCC/UICC TNM, 7th edition, and FIGO 2006 Annual Report.
8. Machtinger, R.; Gotlieb, W. H.; Korach, J.; Fridman, E.; Apter, S.; Goldenberg - *Placental Site Trophoblastic Tumor: Outcome of Five Cases Including Fertility Preserving Management*. Gynecologic Oncology, 2005, 96:56-61.
9. Vitellas, K. M.; Bennett, W. F.; Bova, J. G. - *Case of the day – Case 2: Placental Site Trophoblastic Tumor*. AJR, 2000, 175:898-900.
10. Brandt, K. R.; Coakley, K. J. - *MR Appearance of Placental Site Trophoblastic Tumor: a Report of Three Cases*. AJR, 1998, 170:485-7.

Correspondência

Vasco Marques
Rua Professor Lima Basto, N° 75 - 2° Esq.
1099-070 Lisboa
e-mail: nunovbm@gmail.com